

49
20

11202



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
Hospital Gral. Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez
I. S. S. S. T. E.

ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE FENTANYL/
ETOMIDATO Y ALFENTANIL/ETOMIDATO PARA
CIRUGIA DE CORTA ESTANCIA

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO ANESTESIOLOGO
P R E S E N T A :
DR. HUMBERTO RAMIREZ FONSECA

Asesores de Tesis: Dr. Federico Alvarez Castell
Dr. David González Bobadilla



ISSSTE
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

México, D.F.

1990-1993



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

I.-INTRODUCCION:	01
I.A.-OBJETIVOS:	02
II.-MARCO TEORICO	
GENERALIDADES DE LA ANESTESIA ENDOVENOSA	
II.A:HISTORIA:	03
II.B:OPIACEOS EN ANESTESIA:	06
II.C:LA VIA INTRAVENOSA:	08
II.D:APLICACION CLINICA DE LOS ANESTESICOS INTRAVENOSOS:	10
III.-FARMACOLOGIA	
III.A:ATROPINA:	12
III.B:MIDAZOLAM:	14
III.C:BESILATO DE ATRACURIUM:	16
III.D:ETOMIDATO:	19
III.E:CITRATO DE FENTANYL:	25
III.F:CLORHIDRATO DE ALFENTANIL:	27
IV.-MATERIAL Y METODO:	29
V.-RESULTADOS:	34
VI.-DISCUSION:	46
VII.-CONCLUSIONES:	47
VIII.-BIBLIOGRAFIA:	48

I. - INTRODUCCION

En los últimos tiempos y a pesar de los avances en Anestesiología, sigue vigente y segura la práctica de las técnicas endovenosas. Estas técnicas son útiles tanto para procedimientos cortos, como para anestesia ambulatoria^(01,02), así como para el paciente grave, o cuando las instalaciones técnicas no son adecuadas como para establecer un procedimiento anestésico inhalatorio, pues simplemente se necesita una toma de O₂ y un sistema Bain o García López. Otra utilidad de la anestesia endovenosa son cuando existe rechazo a otras técnicas anestésicas propuestas.

Los anestésicos endovenosos han sido utilizados con dos finalidades: a) como anestésicos únicos o de base, cuando el acto quirúrgico se realiza en su totalidad bajo la acción de éstas drogas en el paciente, y b) se aplican solamente para lograr la inducción de una anestesia general cuya fase de mantenimiento se realiza con agentes inhalatorios. Por esta razón, con frecuencia se hace referencia a ellos como agentes inductores.

Con los anestésicos inhalatorios, el periodo de inducción en ocasiones suele ser largo y desagradable, dependiendo del agente que se utilice. Se han efectuado estudios en donde se han encontrado alteraciones básicas inmunológicas generadas por la presencia en el organismo de residuos anestésicos inhalatorios,^(03,04,05) alteraciones en las células reproductoras y Ca. así como intoxicaciones al equipo quirúrgico especialmente al anestesiólogo.^(06,07,08,09,10,11) La anestesia endovenosa no produce contaminación en el quirófano.

A partir de los tiobarbituratos, que han proporcionado auge a las técnicas endovenosas, se han descubierto multitud de drogas similares entre sí; algunas han tenido corta vida, otras han subsistido, y cada día aparecen más, quizá porque se considera que la técnica de administración que se menciona ofrece un gran futuro a la anestesiología. Institucionalmente se encuentra en auge la práctica la cirugía de corta estancia por todas las comodidades y ven-

tajas que representa para el paciente, el médico y la institución, sobre todo en el aspecto económico.

En este estudio, se hace una revisión breve de la historia de la anestesia endovenosa, de algunos fármacos de apoyo utilizados y de los agentes narcóticos de uso actual en nuestro medio y que son los objetos de estudio (fentanyl y alfentanil) en combinación con un hipnótico que está teniendo nuevo auge: el etomidato.

El estudio se realizó en el hospital: Dr. "Fernando Quiroz Gtz" en 40 pacientes femeninos para cirugía de corta estancia, divididos en dos grupos de 20 pacientes cada uno. El primer grupo con la combinación: fentanyl/etomidato; el segundo grupo con: alfentanil/etomidato en infusión continua.

I.A.-OBJETIVOS:

- 1.-Valorar las características anestésicas de las dos técnicas anestésicas.
- 2.-Determinar su valor en cirugía de corta estancia (4 de 90 min.)
- 3.-Valorar el grado de analgesia.
- 4.-Evaluar la incidencia de complicaciones.
- 5.-Evaluar los posibles efectos adversos.
- 6.-Determinar el tiempo de recuperación de los pacientes.
- 7.-Evaluar la necesidad de medicación en el postoperatorio.
- 8.-Determinar el grado de aceptación por el paciente.
- 9.-Determinar costos por cada una de las técnicas realizadas.

I I . - M A R C O T E O R I C O

G E N E R A L I D A D E S D E L A A N E S T E S I A E N D O V E N O S A

II.A: H I S T O R I A :

*"...Nada es veneno, todo es veneno:
la diferencia está en la dosis.
Theophrastus Bombart von Hohenheim
(Paracelso)*

Se inició en 1628 con William Harvey y su exercitatio "Anatomía de Motu Cordis Et Sanguinis in Animalibus", donde se describe por primera vez la fisiología cardiocirculatoria. Posteriormente, en 1656, el famoso arquitecto inglés Percival Christopher Wren y Daniel Johann Mayor, inyectaron vino en un animal usando una pluma de ave y una vejiga de cerdo. Segismun Elsholtz inyectó una solución de opio para producir insensibilidad al dolor en 1665.

En 1828 la síntesis de la urea por Wohler y el descubrimiento del salicilo por Leroux, llevaron a la síntesis del ácido acetilsalicílico y de otros analgésicos no opiáceos.

En 1836, Lafarge, de Francia, diseñó el primer trocar para inyectar morfina. La primera aguja hipodérmica de metal hueca fué inventada por el escocés Francis Rynd en 1850. En 1851, Charles Gabriel Pravaz inventó la jeringa hipodérmica en Francia, cuyo diseño fué mejorado por Alexander Wood en 1853. Aunque estos avances respecto de los utilizados hasta entonces: (la pluma y la vejiga) procedieron tanto a la anestesia regional como a la intravenosa, Rynd y Wood ya realizaban punciones en la vecindad de nervios para aliviar neuralgias, mientras que Pravaz inyectaba cloruro férrico mediante un trocar en aneurismas arteriales con la intención de inducir trombosis.

W. Stanley Sykes, en su ensayo póstumo, citaba a Pierre Cyprien Oré, como el verdadero pionero de la anestesia intravenosa. Este utilizó el hidrato de cloral con éste fin, y envió su primer artículo sobre el método a la Sociedad Quirúrgica de París en 1872 proclamando que el hidrato de cloral era el más poderoso de todos los anestésicos. La oposición de los críticos se basó en la posibilidad de que se desarrolláran fenómenos de flebitis y coagulación. En 1901 nace la teoría de la anociasociación por George W. Crile,

expuso: " en los individuos concientes, todos los estímulos nocivos alcanzan el cerebro durante la anestesia general, sólo el estímulo traumático es percibido centralmente, mientras que con anosis sociación (anestesia balanceada en la cual la anestesia intravenosa era el componente principal) completa, se bloquean todos los estímulos". Ampliada posteriormente por Harvey Cushing. Esto constituyó la base del uso intravenoso de opiáceos, tan importante en la práctica actual.

En 1903, Fischer y Von Mering, descubrieron el ácido dietilbarbitúrico y posteriormente (1911) el primer barbitúrico anestésico endovenoso, el hexobarbital, usado clínicamente por Helmuth Weese en 1932.

En 1905, Krawkow, en Rusia, inyectó hedonal por vía endovenosa y en 1909, Brurckhardt popularizó la aplicación de éter y clorofor mo por la misma ruta. Noel y Suttar inyectaron paralaldéhid en 1913 y, 3 años después, Peck y Meltzer propusieron el sulfato de magnesio para producir anestesia quirúrgica. Jhon Lundy en 1926 introdujo el término de anestesia balanceada, suplementando anestesia inhalatoria con amobarbital y luego con pentobarbital intravenosa. En 1928, Miguel García Marín, de México utilizó alcohol para anestesiar a un paciente por vía endovenosa donde es criticado por la Academia Mexicana de Medicina Crítica, por su alta incidencia de flebitis y lesiones renales. En 1929, Kirschner describió el tribrometanol como anestésico endovenoso, mientras Zefras y McCallum usan el amilbarbital como anestésico endovenoso y el pentobarbital en 1930, es introducido con el mismo objetivo por Fitch, Waters y Tatum, siendo Waters el primero en administrar tiopental a un ser humano, sin embargo el tiopental fué introducido hasta 1934 para anestesia clínica por Jhon Lundy quien también inició el primer banco de sangre y la primera sala de recuperación en 1935 y 1942 respectivamente. También descubre en 1942 el uso de la procaina por vía endovenosa, seguida en Argentina por Blusque, Aranes y De Leonardis, después Usubiaga, los Wikinski, Ceraso, Arlia y Torrieri estudiaron la farmacocinética, metabolismo y eliminación de la procaina, siendo un método usado en millones de casos. En 1950,

Rees y Gray proponen el concepto de narcosis-relajación-analgésia como técnica anestésica. En 1959, De Castro utiliza drogas sintetizadas por Janssen e introduce la neuroleptoanalgésia, combinando fentanyl con droperidol. En 1971, es propuesto por Aldrete el diazepam combinado con pentazocina, como suplemento a la anestesia regional. En 1952, Laborit introduce el concepto de combinar un analgésico potente con dos tranquilizadores (coctel lítico), con el propósito de producir la hibernación artificial, incluyendo prometazina, clorpromazina y meperidina. En 1956, J.W. Dundee, llevan a cabo estudios extensos sobre todos los fármacos empleados como anestésicos endovenosos y racionalizan su administración. En 1957, V. K. Stoelting administra por primera vez metohexital a un paciente. En 1963, la ketamina es sintetizada por Stevens. Chen notó que la ketamina poseía efectos anestésicos en animales en 1965 y en 1966, se utilizó en humanos por G. Corssen, E.F. Domino y R. W. Virtue produjo anestesia disociativa en humanos en 1966. En 1975, la anestesia con macrodosis es reportada por Francisco García López de México, quien primero ideó la técnica en pacientes pediátricos. (12,13)

En los setentas aparece la anestesia analgésia y la neuroleptoanalgésia con los nuevos analgésicos endovenosos: Lofentanyl, fentanyl, sufentanil y alfentanil.

El opio fué conocido por sus propiedades narcóticas i psicomiméticas desde por lo menos el siglo III A.C. y hasta 1803 la morfina fué aislada de entre más de 20 alcaloides del opio. En la búsqueda de opiáceos similares a la morfina se centró primariamente a aislar las propiedades analgésicas de las propiedades no deseadas (ver revisión en ag. opiáceos). La meperidina introducida en 1939 fué la primera mejora sobre la morfina, pero posee baja potencia y hay la posibilidad de producir efectos colaterales como liberación de histamina e hipotensión, y larga duración de acción lo que la limita para su uso.

En 1960 nace el fentanyl y en 1974 el sufentanil y fué hasta 1976 cuando se sintetiza el alfentanil.

En estas últimas dos décadas, los analgésicos opioides han tom

do un papel importante en la práctica anestésica general. Los anes-
 tesiólogos están más concientes y familiarizados con la fisiología
 farmacología y función del SNC, como resultado de los avances en
 la fisiología y farmacología de los receptores y la química de nu-
 merosas nuevas drogas psicoactivas. Resultado de este mayor conoci-
 miento ha sido el desarrollo de una variedad de compuestos coadyu-
 vantes, (sedantes, hipnóticos, amnésicos, etc.), los cuales son
 utilizados como suplementos en combinación con los opioides para
 reducir la conciencia, controlar la hipotensión, disminuir la do-
 sis total de opioides y optimizar la analgesia (intraoperatoria y
 postoperatoria). Mientras que todos estos avances proveen al anes-
 tesiólogo una mayor flexibilidad, también lo obligan a familiari-
 zarse con muchos detalles que pueden cambiar la acción farmacoló-
 gica final.

II.B: O P I A C E O S E N A N E S T E S I A :

Los opiáceos son drogas sintéticas o naturales que están rela-
 cionados con la morfina y ligados con los receptores opiáceos. Pue-
 den ser agonistas, antagonistas o mixtos agonistas-antagonistas.

Los receptores opiáceos son: mu, Kappa, sigma, delta y épsilon.
 Cada uno de estos receptores tienen su propia función específica.

Los analgésicos opiáceos son usados en anestesia: 1) como anes-
 tésico intravenoso total, 2) como premedicación, 3) como suplemen-
 to de la anestesia inhalatoria, 4) como analgésico para el dolor
 postoperatorio, 5) como componente de la anestesia general balan-
 ceada, y 6) como total componente de la anestesia intravenosa. Las
 drogas analgésicas opioides tienen efectos sobre el SNC, sistema
 cardiovascular, sistema gastrointestinal, sistema endócrino y tie-
 ne algunas propiedades con la liberación de histamina.

Los efectos sobre el SNC incluyen analgesia, somnolencia, seda-
 ción, alteración del ánimo (euforia o disforia), cambios electroen-
 cefalográficos, emesis y depresión respiratoria. También ocurre
 constricción pupilar. El reflejo tusígeno es suprimido.

Las acciones cardiovasculares incluyen hipotensión y bradicar-

dia. La hipertensión y taquicardia ocurren con la meperidina. La depresión miocárdica directa no ocurre excepto cuando grandes dosis son administradas, (no usadas clínicamente). La meperidina, sin embargo, produce depresión miocárdica.

Dilatación venosa y arteriolar ocurre con la morfina. Las acciones gastrointestinales incluyen un efecto antidiarréico (disminuye la motilidad gastrointestinal e incrementa el tono de esfínteres) e incrementa la presión intrabiliar.

Los efectos renales son: 1) el rango de filtración glomerular es disminuido, y 2) la liberación de HAD no es afectada en humanos. (es incrementada por la cirugía).

Los efectos endócrinos incluyen inhibición de los factores de los factores de liberación hipotalámica, la liberación de la hormona gonadotrófica y factor de liberación de corticotrofina. Los cambios metabólicos relacionados al estrés son atenuados especialmente por el fentanyl y sufentanyl.

La liberación de histamina usualmente es seguida a la administración de morfina y meperidina. Otros opioides usualmente no liberan histamina.

Los antagonistas de los receptores de la histamina (receptores bloqueadores H_1 y H_2) pueden ser administrados previos a la morfina para atenuar los efectos de liberación de histamina.

La concentración máxima en plasma ocurre casi inmediatamente seguida de la administración de opioides y así rápidamente disminuye así como la droga es distribuida a los sitios de acción (en los tejidos), almacenamiento, biotransformación y excreción. Las propiedades fisicoquímicas más importantes que influyen en el rango de difusión de los opiáceos a través de las membranas biológicas (el coeficiente de permeabilidad) es por el tamaño molecular, ionización y liposolubilidad. La permeabilidad no es significativamente afectada por el tamaño, porque los opioides son moléculas relativamente pequeñas. La ionización es importante, porque las drogas no ionizadas cruzan las membranas más fácilmente. El pKa más bajo de los opiáceos, el porcentaje mayor de la droga que podría ser no-ion

nizado en un pH plasmático de 7.4 y el porcentaje mayor de la droga disponible para cruzar las membranas. Los opiáceos más liposolubles cruzan las membranas sobre un rango seguro.

Las concentraciones de los opiáceos en plasma dependen de su distribución y re-distribución a sus sitios de acción (receptores) almacenamiento (sitios inactivos), y eliminación (dada desde la biotransformación y/o excreción). La meperidina es la única droga opiácea que es biotransformada sobre un metabolito activo (nor-meperidina).

II.C: LA V I A I N T R A V E N O S A :

La popularidad de la anestesia intravenosa se apoya por dos características: 1) la presencia de la sensación agradable y 2) la rapidez de la inducción comparada con la aplicación de la mascarilla e inhalación de vapores anestésicos. El médico la acepta por la simplicidad del método y mínimas exigencias de equipos y aparatos, posibilidad de antagonismo y no es polucionante. Aunque también hay inconvenientes, pues puede ocurrir inyección intra-arterial, extravasación a tejido celular subcutáneo y algunos vehículos irritantes venosos que pueden causar flebitis importante. (14, 15)

Existe polémica entre anesthesiólogos en que si la anestesia inhalada es superior a la anestesia intravenosa. La principal razón desde este punto de vista, es la relativa seguridad con la que los agentes volátiles son más controlables; y en la que los cambios de los períodos anestésicos pueden ser más rápidos debido a la propiedad de las membranas pulmonares para la eliminación o captación de gases y vapores anestésicos.

Es claro que en la práctica común de inyecciones intermitentes de anestésicos intravenosos tiene por resultado un rápido incremento y decremento de la concentración de droga en plasma y cerebro, como consecuencia los niveles para proporcionar un plano anestésico se encuentran por encima o debajo de DI_{50} (16)

Es posible que la anestesia intravenosa pudiera ser más controlable, y mucho más segura que los anestésicos volátiles, si en lugar de administrarlos por inyección intermitente se realizáran por infusión continua. Asumiendo que la infusión continua minimiza los "valles y picos de concentración en sangre; y, por consiguiente en cerebro, haciendo que la cantidad de droga administrada será mucho menor y el tiempo de recuperación acortado. En adición, la presumible concentración plasmática lineal de la droga proporcionada por infusión continua provee una estabilidad intraoperativa con disminución de efectos adversos. Reportes recientes han aparecido en la literatura, en la que se utilizan fármacos por infusión continua para anestesia. En estos estudios, el total de la dosis para mantenimiento de la anestesia se disminuyó en 40% en lugar de las técnicas convencionales de bolos intermitentes.

La disminución de las dosis de drogas administradas será precedido por una recuperación más rápida de la anestesia presentando una menor sedación y una disminución de disfunción psicomotora.

Al desplazar los bolos de los fármacos por infusión continua y contando con equipos de goteo de buena calidad o con la introducción de bombas de infusión continua, se mantendrá una adecuada infusión promedio logrando minimizar los efectos adversos e indeseables, así como complicaciones. De ésta manera se logra determinar adecuadamente las ventajas y desventajas de diversas combinaciones de fármacos para anestesia endovenosa total, siendo el caso en este estudio realizarlo con dos narcóticos de uso actual en nuestro medio: fentanyl y alfentanil.

II.D: APLICACION CLINICA DE LOS ANESTESICOS INTRAVENOSOS :

- 1.-Como agentes de inducción anestésica.
- 2.-Como anestésicos únicos en intervenciones breves.
- 3.-En combinación con anestésicos potentes.
- 4.-Como complemento de agentes inhalatorios de baja potencia o en anestesia regional.
- 5.-Para control de estados patológicos exitatorios del SNC.
- 6.-Como tranquilizantes mayores.

D:1. TECNICAS DE APLICACION:

- 1.-Inyección I.V. única.
- 2.-Inyección I.V. en bolos.
- 3.-Perfusión continua.

D:2. VENTAJAS DEL USO DE LA ANESTESIA INTRAVENOSA:

- 1.-Rapidez de instauración.
- 2.-Placer de la inducción.
- 3.-Ausencia de irritación en el tracto respiratorio.
- 4.-La mayoría carece de incompatibilidad con las catecolaminas.
- 5.-Todos los anestésicos intravenosos se pueden utilizar en presencia de cauterio y equipo eléctrico.
- 6.-Recuperación habitualmente rápida.
- 7.-Despertar generalmente suave.
- 8.-Algunos anestésicos intravenosos cuentan con antagonistas.
- 9.-No son polucionantes.

D:3. CONTRAINDICACIONES:

- 1.-No contar con equipo adecuado para permeabilizar vías aéreas en caso necesario.
- 2.-Interferencias mecánicas ya existentes en vías respiratorias.
- 3.-No debe efectuarse en pacientes ambulatorios que no sean

acompañados al abandonar el hospital.

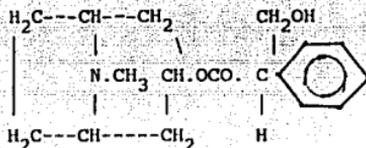
- 4.-No contar con una vena adecuada.
- 5.-Idiosincracia a un fármaco.

D:4. ANESTESICOS INTRAVENOSOS IDEALES, PROPIEDADES:

- 1.-Solubles en agua.
- 2.-Estables en solución.
- 3.-Larga vida en el almacén.
- 4.-Indoloros a la inyección intravenosa.
- 5.-Dolorosos a la inyección arterial.
- 6.-Baja incidencia de tromboflebitis.
- 7.-Necesidad de pequeños volúmenes de solución isotónica para la inducción.
- 8.-Facilidad para antagonizarse.
- 9.-Producir una rápida pero a la vez, suave inducción sin efectos excitatorios.
- 10.-La emersión anestésica debe ser suave y tranquila.
- 11.-Su metabolismo y eliminación debe ser rápido y su biotransformación, a metabolitos inactivos y no tóxicos.
- 12.-Tener propiedades analgésicas.

I I I . . - F A R M A C O L O G I A

III.A: A T R O P I N A :



NOMBRE QUIMICO:

Ester de endo-(±)-α-(hidroximetil) benceno-ácido acético 8 metil bazabicyclo [3.2.1.] oct-3-il⁽¹⁷⁾. Un derivado de la belladona es la atropina, alcaloide natural existente en plantas de la familia de las solanáceas.

MECANISMO DE ACCION:

Los antimuscarínicos ejercen un antagonismo competitivo sobre las acciones de la acetilcolina. Ejercen sus acciones sobre las estructuras periféricas que son estimuladas o inhibidas por la muscarina, o sea, las glándulas exócrinas, el músculo liso y el músculo cardíaco⁽¹⁸⁾. También se inhiben las respuestas que resultan de la estimulación de los nervios colinérgicos postganglionares.⁽¹⁹⁾ Este antimuscarínico se usa con anticipación a la administración de un anestésico general⁽²⁰⁾.

La atropina se asocia a la neostigmina para contrarrestar los efectos parasimpaticomiméticos de la neostigmina. Al usar esta combinación puede provocar arritmias cardiacas graves.

ABSORCION, DESTINO Y EXCRECION:

Se absorbe rápidamente del tubo digestivo y de las superficies mucosas. Por vía oral se absorbe 10-25% de la dosis que se distribuye rápidamente. Aparece en la leche materna y en diversas secreciones y cruza rápidamente la barrera placentaria. El efecto máxi-

mo aparece aproximadamente en una hora. La mayor parte de la atropina se excreta en la orina en las primeras 12 hrs. prácticamente sin cambios. La dosis fluctua entre 0.01 a 0.04 mg/kg.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS:

SNC:

Estimula el bulbo y otros centros cerebrales. Las dosis tóxicas causan: inquietud, irritabilidad, desorientación, alucinaciones, delirio, convulsiones, epistótonos, estado de coma y muerte por parálisis bulbar. Las drogas atropínicas dilatan la pupila (midriasis) y paralizan la acomodación (ciclopegia), fenómenos que se deben a bloqueo de la función del esfínter del iris y de los músculos ciliares. La midriasis causa fotofobia y visión borrosa.

VIAS RESPIRATORIAS:

Las drogas anticolinérgicas inhiben las secreciones y por tanto secan las vías respiratorias. Relajan la musculatura lisa de bronquios y bronquiolos. Puede disminuir la frecuencia de espasmo laríngeo en relación con la anestesia general al evitar la acumulación de secreciones por vía refleja.

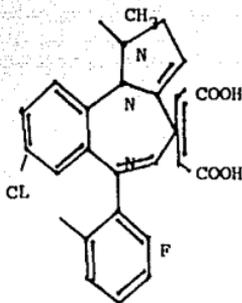
SISTEMA CARDIOVASCULAR:

El principal efecto sobre el corazón es la alteración de la frecuencia cardiaca. A dosis clínica, la frecuencia disminuye transitoriamente, las dosis mayores causan taquicardia que aumenta progresivamente por bloqueo de los efectos vagales sobre el marcapaso del nódulo S-A. Las dosis tóxicas de atropina fluctúan entre 5 y 10 mg. Las dosis altas de atropina dilatan los vasos cutáneos en especial los de la cara.

APARATO DIGESTIVO:

Algunas drogas anticolinérgicas se han usado como antiespasmódico, disminuye las secreciones salivales y dosis mayores impiden el gobierno parasimpático de la vejiga y del tubo digestivo por lo que la micción y el peristaltismo intestinal se dificultan. A dosis aún mayores, disminuye la secreción gástrica, el tono y el movimiento del estómago.

III.B: MIDAZOLAM :



Fragen, Gahl y Caldwell comunicaron sus primeras experiencias clínicas con midazolam. Inicialmente se conoció como Ro 21.3891.

Su solubilidad y acción guardan relación con el pH. Químicamente corresponde al maleato de cloro-flúor-fenil-metil-imidazol-benzodiazepina y este último anillo se abre con un pH por debajo de 4 mientras que en los medios orgánicos, como la sangre, con valores de pH más altos, se cierra, lo que hace al agente más soluble en lípidos y acelera su efecto. El midazolam se distingue por su rápido comienzo de su efecto y posee todas las propiedades típicas de las benzodiazepinas pero con ventaja sobre ellas como serían: 1) corta duración de acción; 2) no hay dolor a la inyección; 3) baja incidencia de flebitis postoperatoria; 4) alto grado de seguridad y efectividad; y, 5) fuerte efecto amnésico. Por estas razones el midazolam es una droga que debido a su farmacología podemos utilizar en anestesia de pacientes para cirugía de corta estancia.⁽²¹⁾

Para explicar su mecanismo de acción,^(22, 23, 24) se sabe que la droga inhibe la transformación del GABA y también es evidente la acción amnésica que provoca pero no hay acuerdo acerca de la acción que ejerce sobre el FSC.

EFECTOS SISTEMICOS:

El midazolam no provoca cambios significativos en la presión arterial pero sí taquicardias en un 10% con incremento del gasto car

díaco del 13%. No produce cambios en la resistencia vascular periférica ni coronaria, con incremento de la dosis usual, si hay alteraciones significativas del índice cardíaco, de la resistencia periférica y de la PAM. Dentro de los efectos respiratorios se sabe que dosis superiores de 0.15 mg/kg en pacientes normales puede presentar depresión respiratoria en el 32%^(25, 26, 27)

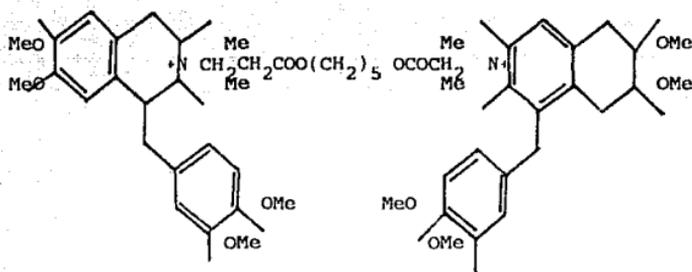
FARMACOCINETICA:

El midazolam se metaboliza completamente en el organismo encontrándose en el plasma su principal metabolito activo, el 1-hidroximetil-midazolam que se conjuga con ácido glucurónico y se excreta por vía renal con una vida media de eliminación de 2 hrs. Un 50 a 60% de midazolam se excreta por vía renal como metabolito conjugado y el resto por el hígado. Se une en un 95% a las proteínas plasmáticas. La dosis de medicación preanestésica son de 100 a 150 µg por kg I.V. en forma lenta, pasando un mg cada 30 seg. Si se administra rápidamente puede causar depresión respiratoria severa.⁽²⁷⁾

Se han llegado a presentar efectos locales hasta de 2% en el sitio de aplicación y tromboflebitis en el 1.25% además de otros efectos colaterales propias de las benzodiazepinas.

El midazolam viene en ampullas de 5ml (5mg) y de 3ml (15mg).

III.C: BESILATO DE ATRACURIUM:



NOMBRE QUIMICO:

2,2'-(3,11-Dioxo-4,10-Dioxatridecametileno) bis (-2 Methyl-1,2 3,4, tetrahidropaverinium dibenceno sulfonato).

Pertenece al tipo de relajantes no despolarizantes presentando las características generales de este grupo: posee nitrógeno amónico cuaternario con una carga eléctrica positiva central. Es un fármaco sintetizado en 1950 por Stanlake.⁽²⁸⁾

GENERALIDADES:

El atracurium posee efectos inhibitorios de la transmisión colinérgica en sitios autonómicos, no tiene efectos vagales ni es bloqueante ganglionar, evita efectos cardiovasculares colaterales e inexplicables, se dregada espontáneamente en condiciones fisiológicas cas de pH y temperatura. La duración del bloqueo no depende de su metabolismo y excreción por hígado y riñón. Por tanto la duración de su acción no está afectada por las alteraciones renal, hepática y circulatoria.

Una vez administrado el medicamento, se distribuye en el organismo en forma similar al resto de los relajantes curariformes, pero a diferencia de ellos, su metabolismo y eliminación son diferentes, debido a que el mecanismo de inactivación de una droga es de gran importancia en el uso de un relajante, ya que su duración depende de ello. Existe para el atracurium, además de la eliminación

de Hofman el cual es un proceso no enzimático, que se efectúa a temperatura corporal normal y pH fisiológico, tiene otro mecanismo de degradación alterna, que se realiza mediante hidrólisis de ésteres, que producen metabolitos monocuaternarios. Es muy sensible al pH y temperatura, la hipotermia prolonga el bloqueo neuromuscular del atracurium, además, un pH por debajo de 7.4 aumenta su vida media. La vida media de eliminación del atracurium es la más corta de todos los relajantes no despolarizantes en nuestro medio, siendo de 20 ± 5 min. En pacientes con disfunción hepática o renal, la farmacocinética del atracurium no es diferente de aquella de pacientes normales. La dosis del atracurium es de 300-600 mcg/kg el tiempo de iniciación del bloqueo, varía de acuerdo a la dosis, a mayor dosis menor tiempo de latencia. (aprox. 90 seg).

El tiempo de duración de este relajante, puede estar modificado por efectos de otras drogas, se incrementa con agentes inhalatorios como el halotano, ^(29,30) antibióticos aminoglucósidos y polipeptídicos. ⁽³⁰⁾

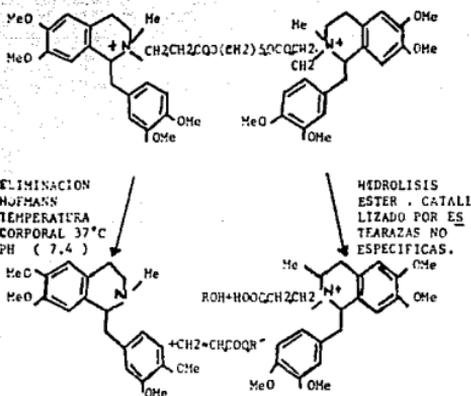
Durante la anestesia intravenosa, la duración del bloqueo no se modifica. A dosis repetidas no posee efectos acumulativos, produce mínimos cambios hemodinámicos, su acción histamino-liberadora es mínima, sin embargo, se puede restringir su uso en pacientes asmáticos y alérgicos. Se han señalado casos asociados al uso de atracurium, de rubor e hipotensión transitoria, casos rarísimos de broncoespasmos y reacciones anafilácticas.

Debido a que su peso molecular de 1243 y su alto grado de ionización, y, por ser hiposoluble, se ha considerado, que su paso a través de la membrana placentaria es limitado, siendo factible su empleo en pacientes obstétricas. Cabe señalar que la alcalosis favorece la eliminación de Hofman y la acidosis puede acelerar la éster hidrólisis. La laudanosina es uno de los productos metabólicos de la descomposición espontánea, tiene una eliminación muy lenta, su vida media es de dos horas, aunque se requieren grandes dosis para que produzca convulsiones, se ha observado que aumenta la CAM de los anestésicos volátiles. ^(31,32) El efecto es fácilmente reversible con fármacos anticolinesterásicos del tipo de la neostigmina

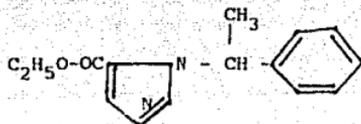
y el efedronio.⁽³³⁾ Se presenta comercialmente en ampollita de 5 ml que contiene 50 mg de basillato de atracurium y ampollita de 2.5 ml que contiene 25 mg. Debe conservarse entre 2 a 8 G° y protegido de la luz.

M E C A N I S M O D E E L I M I N A C I O N

D E L A T R A C U R I U M



III.D: ETOMIDATO :



El etomidato nace en 1965 y se introduce a la clínica en 1972 en los laboratorios belgas de Janssen Pharmaceutica, en Beerse. Los estudios iniciales de su farmacología y uso clínico fueron llevados a cabo por Doenicke y col. del Surgical Polyclinic en Munich conocido originalmente como R-26490.

El etomidato es un hipnótico no barbitúrico, no analgésico con el siguiente nombre químico: R-(+)-etil-1(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxilato sulfato, y su fórmula empírica es $C_{14}H_{16}N_2O_2 \cdot H_2SO_4$ y solo el isómero dextrogiro es anestésicamente activo. Es un polvo cristalino blanco, con un peso molecular de 342,4. La base es muy soluble en propilenglicol y etanol, soluble en polietilenglicol y cloroformo, poco soluble en acetona y prácticamente insoluble en éter y n-hexano. El polietilenglicol puede ser inmunológicamente activo y posible causa de hemólisis. La preparación de propilenglicol a 35% es la forma actualmente disponible. Se encuentra en inyectables de 10 ml con 20 mg (0.02%). La estabilidad de esta preparación a la temperatura ambiente, dura más de dos años. Es evaluado como hipnótico potente de acción ultracorta con un margen de seguridad muy elevado. Como sulfato en solución buffer ácida, tiene un pH de 3 y un pK de 5. Posee una vida media de ($t_{1/2\alpha}$) de 2.6 ± 1.3 min.; una vida media de eliminación ($t_{1/2\beta}$) de 4.6 ± 2.6 hrs. indicando una eliminación de 15% por hora. Tiene un volumen aparente de distribución de 4.5 ± 2.2 l/kg y un aclaramiento de 860 ± 230 ml por minuto. (34,35)

Se estima que el etomidato es de 12 a 25 veces más potente que el tiopental. La droga incrementa la actividad del ácido delta-aminolerulínico y, por tanto no debe ser un buen agente de inducción

en pacientes con porfiria. El etomidato se distribuye rápidamente (concentraciones pico dentro de 1 min.) hacia el cerebro y posteriormente es eliminado rápidamente. Aproximadamente el 75% del etomidato está unido a proteínas y el resto es el único difusible. El etomidato es hidrolizado rápidamente en el plasma y en el hígado al grupo éster para formar un metabolito ácido carboxílico inactivo. El etomidato es similar al tiopental en que se une rápidamente a las proteínas plasmáticas y casi totalmente a la albúmina. Las variaciones en la concentración de albúmina, pueden influenciar la fracción libre de la droga. El aclaramiento metabólico es aproximadamente igual al flujo sanguíneo hepático y el aclaramiento es cinco veces mayor que el tiopental, resultando en una vida media de eliminación más corta (2-5 hrs). Alrededor del 75 a 85% de la dosis administrada se excreta en la orina sin cambios. Un 10-13% se presenta como metabolito en la bilis.

Estas características, distribución rápida, vida media de eliminación y aclaramiento plasmático cortos, sugiere que el etomidato puede ser adecuado para su uso en infusión continua durante el mantenimiento de la anestesia, con mínima acumulación.⁽³⁸⁾

EFFECTOS DEL ETOMIDATO EN EL SNC:

El etomidato disminuye el FSC produciendo una rápida caída de la presión intracraneal que puede ser más del 25% disminuyendo los requerimientos de oxígeno para metabolismo cerebral de un 35 a 45%. Esta droga pudiera actuar sobre la formación reticular activante con caracter inhibitorio, a nivel central; pero la elevada incidencia de movimientos involuntarios que acompaña a su administración parece relacionarse con un incremento del reflejo en H medular, como efecto a nivel periférico.

Las mioclonias producidas después de administrar etomidato, puede ser un episodio dramático y algunas veces puede simular convulsiones tónicas;⁽³⁷⁾ sin embargo, éstos movimientos no han sido correlacionados con actividad epileptigénica. Estos efectos solo han sido notados antes de la resección del foco epileptigénico y no ocurren después del uso de barbitúricos de acción ultracorta. El inicio de la hipnosis es rápida (dentro de 1 min); la duración de

la depresión del SNC puede durar de menos de 7 minutos hasta 3 hrs y es dosis dependiente. El efecto depresor central del etomidato, está relacionado, al menos parcialmente, probablemente a la estimulación de receptores GABA ya que la droga puede ser antagonizada con GABA antagonistas.

El etomidato debe ser usado con precaución en pacientes con epilepsia focal. Conversamente, esta característica del etomidato, puede ser usado para facilitar la localización del foco de ataque y la resección cortical del tejido epileptógeno.

EFFECTOS DEL ETOMIDATO EN EL SISTEMA CARDIOVASCULAR:

El etomidato tiene pocos efectos sobre la mecánica miocárdica y dinámica cardiovascular. Aunque se han reportado reducciones estadísticamente significativas en el volumen latido y gasto cardíaco (<6%) estos cambios no se consideran un problema clínico significativo. La combinación de efectos adversos mínimos en la circulación sistémica y efectos positivos en la hemodinamia coronaria, contribuye a la popularidad de el etomidato como el agente de elección en paciente con enfermedad coronaria isquémica y en estado crítico. (38)

Etomidato no provoca daño al inyectarse intra-arterialmente en contraste con otros anestésicos endovenosos y volátiles. Etomidato no decreta el flujo sanguíneo renal, pruebas de función renal y hepáticas no son alteradas por etomidato.

EFFECTOS DEL ETOMIDATO SOBRE EL SISTEMA RESPIRATORIO:

Posterior a la inyección de 0.3mg/kg de etomidato, hay una disminución del volumen-minuto respiratorio (25%), estos efectos de la ventilación son transitorios durante solo 3-5 min. En dosis pequeñas (0.15 mg/kg), el etomidato no causa cambios significantes en los gases arteriales y pH. Las dosis de inducción de etomidato, van seguidas de una incidencia de tos e hipo, del 21%. La tos y el hipo son de corta duración y no interfieren con el curso de la anestesia. Estos disminuyen con la medicación preanestésica. Comparado con el tiopental el etomidato causa menos depresión respiratoria y tiene un período de recuperación muy corto. Los centros esti

mulados que son independientes de la disminución de CO_2 , mediados por nervios vagos, senos carotídeos, receptores faríngeos, cambios del pH de fluido cerebroespinal aún no han sido identificados. Existe una hipótesis recientemente cuestionada por Choy, (39) en la que sugiere que al aumentar el flujo cerebral acompañado de aumento de CO_2 se incrementa la frecuencia ventilatoria deliberadamente para remover el anestésico de el SNC. Por eso durante la anestesia con una ventilación autónoma el volumen corriente no es alterado en la técnica de etomidato por infusión continua.

ACCIONES INDESEABLES:

DOLOR A LA INYECCION:

Es un inconveniente característico del etomidato, con índices de presentación del 10 al 40%. La variabilidad de los observadores la dosis, el ritmo de inyección, el lugar, el tamaño de la vena, la medicación anestésica, uso de fármacos como fentanyl o lidocaína y la preparación, son factores que pueden influir en la incidencia, y no han sido estandarizados en los diferentes estudios.

EFFECTOS EXITANTES (MIOCLONIAS):

Se reporta una incidencia de movimientos musculares involuntarios espontáneos, temblor o hipertonía a continuación de la inducción del 5 al 10%. Estas incidencias disminuyen con la medicación preanestésica e inyección lenta y diluida.

Las mioclonías pueden parecer ataques las cuales no se consideran peligrosas, y estas no se asocian con descargas epileptiformes en el EKG. El mecanismo del etomidato para producir mioclonías parece ser por desinhibición de estructuras subcorticales que normalmente suprimen la actividad motora extrapiramidal.

LIBERACION DE HISTAMINA:

A diferencia de otros fármacos endovenosos, el etomidato no libera cantidades significativas de histamina. En un estudio de Doenicke encontró un número constante de basófilos durante la anestesia. Se han descrito erupciones en diversas partes del cuerpo (principalmente la cabeza, cuello y parte superior del tronco).

SUPRESION ADRENOCORTICAL:

El etomidato ha sido usado en Europa por más de 10 años, y el primer reporte en el que afecta el cortisol plasmático apareció en 1982. A partir de este, existen reportes de un incremento en la mortalidad asociado con la disminución de cortisol plasmático en pacientes que recibieron infusión continua prolongada de etomidato en unidades de cuidados intensivos pero puede también ocurrir después de dosis simples de inducción.^(40, 41, 38) La liberación de ACTH de la pituitaria en respuesta a un stress que es principal causa efecto para la producción de cortisol por la corteza adrenal y por ende, el incremento en la producción de aldosterona. El etomidato inhibe la esteroidogénesis por bloqueo mitocondrial del citocromo P-450 dependiente de la vía de esteroidogénesis, así como en la cadena de colesterol y en la enzima 11- β -hidroxilasa, evidenciada por la acumulación de 11-dioxycorticosterona. Esta inhibición enzimática perdura durante 4-8 hrs. después de una dosis de inducción de etomidato. La supresión de la respuesta hormonal a el stress es un término llamado "stress-free" anestesia. Se ha propuesto que la respuesta endócrino-metabólica después de un stress quirúrgico provoca un incremento en la morbilidad postoperatoria ya que este induce un estado catabólico con resultante incremento de varios órganos. Esta disminución de cortisol plasmático asociado a la infusión de etomidato; También se presenta con el uso de algunas anestésicas generales o regionales,⁽⁴³⁾ presumiblemente mediada por disminución de ACTH circulante secundario a una depresión del SNC. En contraste con el mecanismo en que el etomidato produce un "stress-free" que es directo sobre la corteza adrenal.

Basado en esta información, los pacientes en el que se considera una anestesia con "stress-free" debe, durante el postoperatorio inmediato, tratarse con suplementación con glucocorticoides y mineralocorticoides. También son necesarios nuevos estudios para valorar este aspecto.^(44, 45, 46)

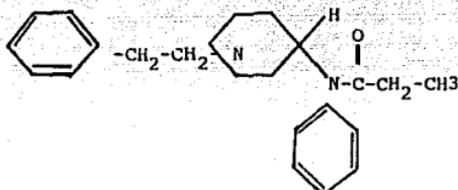
SECUELAS:

La recuperación con etomidato es suave y está libre de efectos del tipo de la Ketamina. El porcentaje de vómitos y náuseas es de 21 a 26%. Se ha comentado su baja incidencia de secuelas venosas y no produce daños en las paredes venosas o arteriales.

OTROS EFECTOS:

Presenta una toxicidad mínima al ser administrado repetidamente y está libre de efectos teratogénicos. No presenta acción hepato-tóxica utilizando etomidato a grandes dosis en infusión. La ausencia de efectos por acumulación lo señala como anestésico atractivo para infusión continua.

III.E: CITRATO DE FENTANYL :



Es un analgésico derivado de la nor-petidina emparentado con las fenilpiperidinas cuyo nombre químico es 1:N-2-fenetil-4-propionil-anilino-piperidina. Como analgésico se estima que es de 80 a 100 veces más potente que la morfina. Fué sintetizado en 1960 por Janssen farmacéutica. Tiene un volumen de distribución de 4 l/kg, un aclaramiento de 13 ml/kg/min y vida media de eliminación de 220 min. Con un porcentaje ligado a proteínas de 84.4.⁽⁴⁷⁾

Administrado en clínica humana en perfusión I.V. o bolos repetidos se comprobó que posee: propiedades analgésicas y colinérgicas. Dosis de 100 a 200 mcg produce analgesia cutánea con analgesia de los músculos y de las articulaciones. Dosis de 300 a 400 mcg se neutraliza el dolor profundo y abolimos las reacciones neurovegetativas de sufrimiento. La analgesia producida aparece a los 2 a 3 minutos tras la inyección manteniendo un buen nivel durante 20 a 30 minutos y durante al menos una hora queda analgesia superficial. Su mecanismo es elevando el dintel de la sensibilidad al dolor por su acción talámica y reticular y por su importante acción colinérgica, con indiferencia al dolor por su acción cortical.

SISTEMA CARDIOVASCULAR:

En sujetos no atropinizados puede producir hipotensión con bradicardia. Disminuyen las resistencias periféricas.

SISTEMA RESPIRATORIO:

100 mcg puede inicialmente estimular la respiración, pero rápida e inmediatamente aparece depresión breve. Dosis de 500mcg puede producir apnea de 10 a 20 min. e inyecciones sucesivas prolongan fuertemente esta depresión, así mismo, aparece casi sistemáticamente

te broncoconstricción con imposibilidad de insuflar los pulmones por rigidez de los músculos intercostales y diafragma. Con dosis adecuadas se puede presentar una respiración tipo Cheyne-Stokes. En paciente despierto puede aparecer olvido respiratorio permaneciendo en apnéa en tanto no se los ordene que respiren.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:

La perfusión I.V. y dosis repetidas mantiene ondas lentas, amplias e hipersincronizadas.

SISTEMA NERVIOSO PERIFERICO:

Con una correcta analgesia quirúrgica, los reflejos corneal, parpebral y patelar están conservados. Si desaparece el reflejo parpebral es signo de sobredosis.

SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO:

Provoca un importante predominio vagal con diversos efectos muscarínicos. Los parasimpaticolíticos no bloquean los efectos nicotínicos.

SISTEMA GASTROINTESTINAL:

Estimula los músculos lisos presentando peristaltismo intenso con secreción gástrica y biliar aumentada. Salivación y secreciones son raras. Postoperatoriamente no hay trastornos en la micción ni constipación.

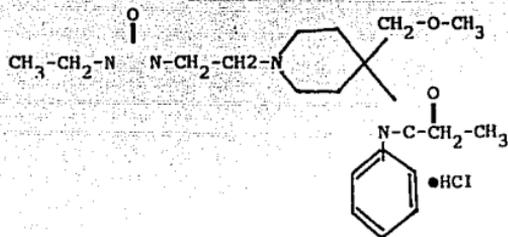
MUSCULOS ESTRIADOS:

Inyectado solo y rápidamente puede producir tensiones musculares. En el sistema ocular la miosis es inmediata.

METABOLISMO:

Reduce el consumo de O_2 de los tejidos. En su biotransformación aproximadamente el 10% se excreta como tal por la orina y el 90% se metaboliza en el hígado. Presentación: Ampulas de 10 ml con 500 mcg. 50 mcg/ml. (48)

III.F: CLORHIDRATO DE ALFENTANIL:



El alfentanil que es el monoclóridato de N-(1-(4-etil-4, 5-dihidro-5-oxo-1 H-tetrazol-11) etil)-4-(metoximetil)-4-piperidinil)-N-fenil propanamida fué sintetizado por primera vez en 1976. Tiene de $\frac{1}{4}$ a $\frac{1}{10}$ parte de la potencia del fentanyl para protección de las respuestas hemodinámicas a las manipulaciones quirúrgicas y para procedimientos de mayor duración (± 30 min.) respectivamente. En uso para inducción su comienzo de acción es más rápido que el fentanyl. La medicación preanestésica con midazolam o propranolol reduce los requerimientos de alfentanil durante toda la operación así como la frecuencia de episodios hipertensivos. (10)

FARMACOCINETICA:

El alfentanil es una amina terciaria. Se liga a proteínas en un 92.1%, el aclaramiento es de 6.4 ml/kg/min., su volumen de distribución es de 0.86 l/kg; su vida media de eliminación es de 94 min.

ABSORCION:

Hasta la fecha, hay poca información disponible acerca de la absorción del alfentanil después de su administración por diferentes vías.

DISTRIBUCION:

Después de su administración I.V., el alfentanil se distribuye de acuerdo con un modelo de compartimiento doble o triple. Aproximadamente 90% de la dosis es eliminado del plasma en los primeros 30 min. Esta rápida declinación inicial de la concentración plasmática

tica se debe principalmente a la distribución del alfentanil en órganos altamente perfundidos, tales como el cerebro.^(50, 51, 52, 53) El alfentanil atravieza la placenta, con una relación fetal/materna de aproximadamente 0.3.

METABOLISMO Y ELIMINACION:

El alfentanil es metabolizado casi totalmente por el hígado en un gran número de metabolitos inactivos, con menos del 1% de eliminación en la orina en forma de fármaco intacto.

EFFECTOS DE LA ENFERMEDAD:

ENFERMEDAD HEPATICA:

La función hepática puede influir en la farmacocinética. La vida media en pacientes cirróticos es de aproximadamente 220 min. con un grado más bajo de fijación proteica y un mayor volumen de distribución, lo que prolonga la vida media de eliminación.

INSUFICIENCIA RENAL:

Se ha observado un mayor volumen de distribución, sin embargo, ni el aclaramiento ni la vida media de eliminación del alfentanil son alterados por ésta población de pacientes.

EDAD:

En pacientes de edad avanzada, el aclaramiento disminuye hasta un 30% y una vida media de eliminación de 140 min. probablemente a la actividad disminuida de las enzimas hepáticas.⁽⁵⁴⁾

OBESIDAD:

Se prolonga la vida media de eliminación del alfentanil en aproximadamente 172 min. y el aclaramiento disminuyó en un 50%.

DOSIFICACION Y ADMINISTRACION:

Para el siguiente estudio se dosificó por vía I.V. bolo inicial de 20 a 40 mcg/kg e infusión continua de 1mcg/kg/min. de acuerdo a la respuesta de cada paciente.^(55, 56) Presentación del fármaco: ampollitas de 2 ml (1 ml=500mcg)

IV. - MATERIAL Y METODO

El presente estudio se llevó a cabo en el Hospital General Regional "Dr. Fernando Quiroz Gutierrez" del I.S.S.S.T.E. durante un período comprendido de Febrero a Octubre de 1992. El tipo de investigación fué: aplicado, comparativo, clínico, transversal, prospectivo y abierto.

Se eligieron 40 pacientes en dos grupos al azar, programados para procedimientos quirúrgicos de corta estancia o ambulatoria, obteniendo su consentimiento en forma verbal, explicando la técnica para anestesia general endovenosa total. (g.01)

CRITERIOS DE INCLUSION:

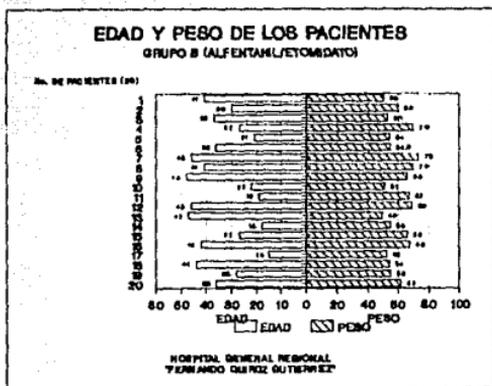
1. Pacientes del sexo femenino del H.G.R. Dr. Fernando Quiroz G.
2. Clasificados según su estado físico en ASA I y II.
3. Pacientes mayores de 14 años y menores de 50. (g.02)
4. Procedimientos quirúrgicos cortos (< de 90')

CRITERIOS DE EXCLUSION:

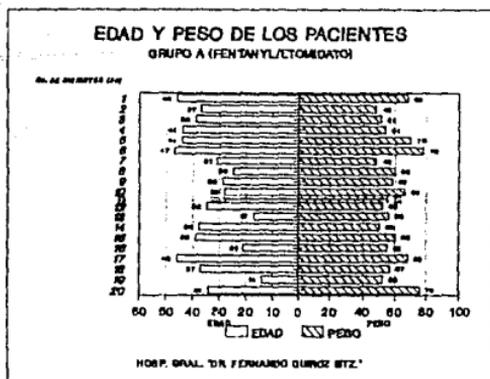
1. Pacientes embarazadas.
2. Pacientes que no aceptaron la técnica propuesta.
3. Pacientes obesas.
4. Cuando faltó equipo de monitoreo adecuado.
5. Con patología agregada no detectada. (antec. crisis epilépticas, asmáticas, alérgicas, con problemas psiquiátricos).
6. Falta de exámenes de laboratorio.

CRITERIOS DE ELIMINACION:

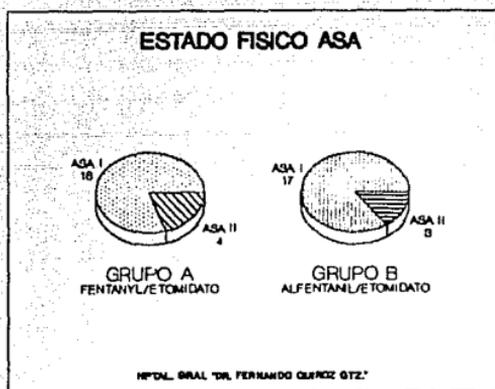
1. Pacientes que presentaron complicaciones durante la cirugía.
2. Prolongación del tiempo quirúrgico.
3. Dificultad técnica a la intubación.
4. Cambio de la técnica anestésica en el transoperatorio.



IV.- FIG. I



IV.- FIG. II



DESCRIPCION DE LA TECNICA:

A todas las pacientes se les realizó protocolo donde se evaluó estado físico previo a la anestesia así como exámenes de laboratorio. A todos los pacientes se les administró medicación preanestésica con Atropina 10 mcg/kg I.V. y midazolam 80 a 100 mcg/kg I.V. 5 min. antes de la intubación.

Se les monitorizó con estetoscopio precordial, baumanómetro aerobio y electrocardiógrafo, tomando cifras basales de presión arterial y frecuencia cardíaca.

Previo a la intubación endotraqueal se administró dosis de narcótico de la forma siguiente:

Grupo A (fentanyl/etomidato) 3-4mcg/kg I.V.

Grupo B (alfentanil/etomidato) 20 a 30 mcg/kg I.V.

INDUCCION:

Con etomidato 300mcg/kg y atracurium 0.5 mg/kg ventilando al paciente con O₂ al 100% (60 a 90")

TIPO DE INTERVENCIONES QUIRURGICAS NUMERO DE PACIENTES		
INTERVENCIONES	GRUPO A	GRUPO B
1. OTB	6 (26 %)	6 (30 %)
2. REC. TUMORACION	3 (15 %)	1 (5 %)
3. COLECIST. LAP.	1 (5 %)	-----
4. SEPTOPLASTIA	1 (5 %)	-----
5. COLPO A.P.	1 (5 %)	1 (5 %)
6. OSTEOSINTESIS	3 (15 %)	3 (15 %)
7. AMIGDALECTOMIA	1 (5 %)	-----
8. LAP. DIAGNOSTIC	1 (5 %)	-----
9. PLASTIA DE PARED	3 (15 %)	2 (10 %)
10. CONIZACION CERV.	1 (5 %)	-----
11. LUI	-----	3 (15 %)
12. APENDICECTOMIA	-----	2 (10 %)
13. MARSUPIALIZACION	-----	2 (10 %)
.....TOTAL.....	20 (100 %)	20 (100 %)

HPTL. S.M. "DR. FERNANDO GONZALEZ"

IV.- FIG. III

INTUBACION:

Se intuba al paciente bajo laringoscopia directa con hojas macintosh curvas 3 y 4 según el caso, con sondas O.T. Portex con globo de baja presión y se colocan cánula O.T. y estetoscopio esofágico. Se toman signos vitales.

MANTENIMIENTO:

GRUPO A: Con infusión continua de etomidato a 0.01-0.015 mcg/kg min. y fentanyl de 0.03 a 0.07 mcg/kg/min. según respuesta.

GRUPO B: Con infusión continua de etomidato de 0.008-0.015 mcg/kg/min. y alfentanil de 0.8-1.4 mcg/kg/min. según respuesta.

Todos los pacientes se mantuvieron con ventilación controlada con sistema Bain con O₂ al 100% (70ml/kg/min) y atracurium en caso necesario 1/3 de la dosis inicial.

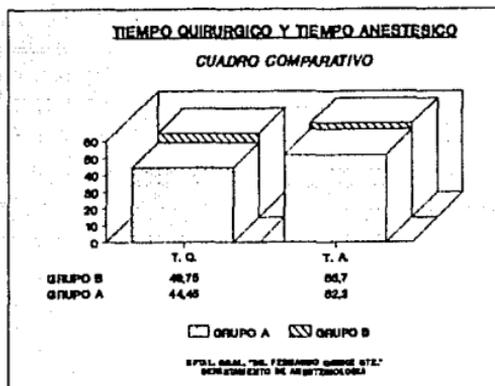
A los 15 min. (grupo A) y a los 7 min (grupo B) antes de concluir el acto quirúrgico, se suspendió la infusión de narcóticos. La infusión de etomidato se minimizó en 50% hasta obtener ventilación espontánea, y posteriormente se extubó previa aspiración de secreciones. La reversión de fármacos en el 95% de pacientes se

realizó por lisis.

Todos los pacientes se les administró hidrocortisona al final del acto anestésico (2mg/kg)

Se registró el tiempo en el momento en que se interrumpió el acto anestésico hasta el momento en que obedeció ordenes simples, al igual que el tiempo en que requirió dosis postoperatoria de analgésico. Se monitorizaron SV en la inducción, intubación mantenimiento, extubación y se realizó valoración de Aldrete a los 5',15',30' y 60'. En sala de recuperación se valoró efectos colaterales.

V.- RESULTADOS



V.- G. I

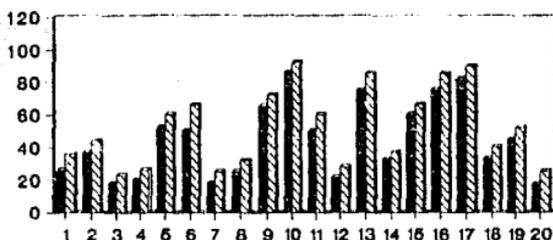
Los 40 pacientes incluidos en el estudio fueron del sexo femenino. Grupo A (fentanyl/etomidato) con 20 pacientes; Grupo B (alfentanil/etomidato) con 20 pacientes. En el G.A.: fueron clasificados ASA I 16 pac (80%); ASA*II: 4 pacientes (20%); En el G.B.: ASA I 17 pacientes (85%); ASA*II 3 pacientes (15%). El G.A. con un rango de edad de 14-47 años. \bar{x} =33. Un rango de peso de: 48-78, \bar{x} =59. Un rango de T'. Qx. de 17-86 min. \bar{x} =44. Un rango de T.Anest. de 23-90 \bar{x} =52. min.

El grupo B con un rango de edad de 15-48 años \bar{x} =33. Un rango de peso de 49-73, \bar{x} =59 kg.. Un rango de T.Qx. de 15-87, \bar{x} =49. Un rango de T. anest. de 18-92, \bar{x} =55 min.

*Todas con HAS controlada.

TIEMPO QUIRURGICO Y ANESTESICO

GPO. A (FENTANYL/ETOMIDATO)



T. QUIRURGICO 26 37 18 20 52 50 18 25 66 86 60 22 76 33 80 75 82 33 45 17
T. ANESTESICO 36 44 23 26 60 66 25 32 72 92 60 28 65 37 66 85 90 40 52 25

No. DE PACIENTES (20)

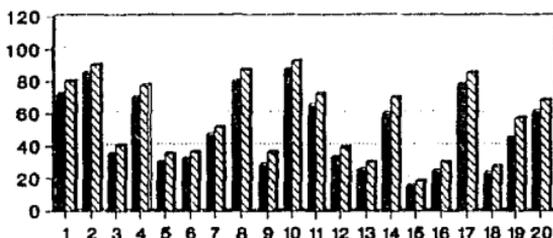
■ T. QUIRURGICO ▨ T. ANESTESICO

HOSP. GRAL "DR. FERNANDO QUIROZ GTZ"
"FERNANDO QUIROZ GUTIERREZ"

V.- G. II y III

TIEMPO QUIRURGICO Y ANESTESICO

GPO. B (ALFENTANIL/ETOMIDATO)

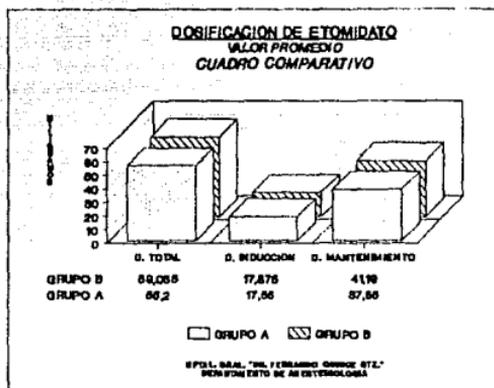


T. QUIRURGICO 72 85 35 70 30 32 47 80 28 87 66 33 26 60 15 24 78 23 46 61
T. ANESTESICO 80 90 40 77 35 36 61 87 36 92 72 39 30 70 18 30 66 27 57 68

No. DE PACIENTES (20)

■ T. QUIRURGICO ▨ T. ANESTESICO

HOSP. GRAL "DR. FERNANDO QUIROZ GTZ"
"FERNANDO QUIROZ GUTIERREZ"



V.- G. IV

GRUPO A:

La dosis promedio total de etomidato fué de 55.2mg con un \bar{x} de inducción de 17.55mg y la dosis \bar{x} de mantenimiento fué de 37.65mg, con un \bar{x} de infusión continua de 0.011mcg/kg/min.

GRUPO B:

La dosis \bar{x} total de etomidato fué de 59.065mg, con un \bar{x} de inducción de 17.875mg y la dosis \bar{x} de mantenimiento fué de 41.19mg, con un \bar{x} de infusión continua de 0.01245mcg/kg/min.

El tiempo de inducción de 30 a 90" y con la calidad del atracurium como relajante no despolarizante y su rápido inicio de acción dió como resultado una calidad de inducción excelente en el 98% de los casos, lo cual corrobó la rapidéz de acción de este inductor en el tiempo de circulación brazo-cerebro. Los efectos cardiovasculares se comentarán posteriormente.

DOSIS DE FARMACOS GRUPO A / GRUPO B

FARMACOS (MCG)	FENTANYL	ALFENTANIL
DOSIS TOTAL	6,602	101,982
MEDIA	326.1	6,099
INTERVALO	160 - 680	2,470 - 9,406
DOSIS PREINDUCCION	3,682	32,730
MEDIA	178.1	1,636.6
INTERVALO	160 - 230	1,000 - 2200
DOSIS MANTENIMIENTO	2,940	69,262
MEDIA	198	3,462.8
INTERVALO	100 - 485	1,200 - 7,300
MCG/KG/MIN.	0.49	1.0406

HPTAL. GRAL. DR. FERNANDO QUIROZ GTZ.

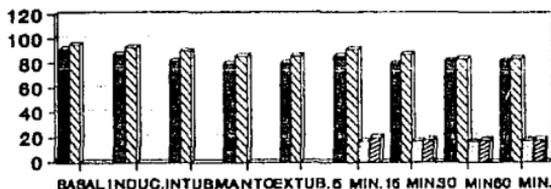
V.- G. V

En el cuadro superior se señalan las dosis correspondientes a cada grupo.

El ajuste de las tasa de infusión dio lugar a un intervalo de dosis media de infusión para el fentanyl de (0.03 a 0.07 mcg/kg/m. y para el grupo del alfentanil de 0.8 a 1.4 mcg/kg/min. suspendiendo la infusión a los 15 y a lo 7min. al término de la cirugía respectivamente. Ningún grupo necesito de suplementos de otros agentes para mantener la anestesia. Los cambios de los parámetros cardiovasculares no fueron significativos en relación a la monitorización basal.

FRECUENCIA CARDIACA Y RESPIRATORIA MEDIA

CUADRO COMPARATIVO



GRUPO A (F.C.)	92,06	87,3	82,2	79,8	80,4	86,25	79,5	82,15	81,85
GRUPO B (F.C.)	95,8	93,5	90,05	86	85,9	91,35	87,6	84,2	84,4
GRUPO A (F.R.)						17	17,05	16,8	17,35
GRUPO B (F.R.)						19,75	18	17,45	17,5

GRUPO A (F.C.) GRUPO B (F.C.)
 GRUPO A (F.R.) GRUPO B (F.R.)

HPTAL. GRAL. "DR. FERNANDO QUIROZ QTZ."
DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGÍA

V.- G. VI

Al comparar los promedios aritméticos de la frecuencia cardiaca en los diferentes periodos de la anestesia, fué mayor en el periodo de medicación preanestésica. Posteriormente los cambios en los diferentes periodos fueron mínimos si los tomamos como grupo individual, pero más significativos en el grupo B. De la atropina conocemos su efecto anticolinérgico pero en éste caso, la elevación observada se atribuye a esta y no a los medicamentos en estudio.

Con respecto a la F. respiratoria observamos que en promedio, todos los pacientes de los dos grupos ventilaban espontáneamente al suspender la infusión continua de hipnótico y narcóticos tomando en cuenta la vida media de cada fármaco.

PRESION ARTERIAL:

Comparados con los valores control, el grupo A mostro un descenso significativo mientras que el grupo B no mostro cambios en relación a los valores basal e inducción.

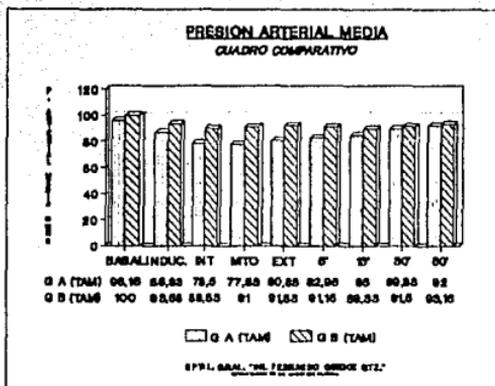
No se presentó respuesta hipertensiva a la intubación y en el grupo A se presentó una disminución del 9% en la PAS significativa en el período de mantenimiento de la anestesia.

En el período de extubación, no se presentaron en los dos grupos aumento significativo de la presión arterial. Se sabe que el efecto depresor adrenal del etomidato se ha señalado como una falta de respuesta al stress presentando hipotensión pero como no se presentaron disminuciones importantes de la PA antes del manejo con hidrocortisona no se puede considerar al etomidato como efector.

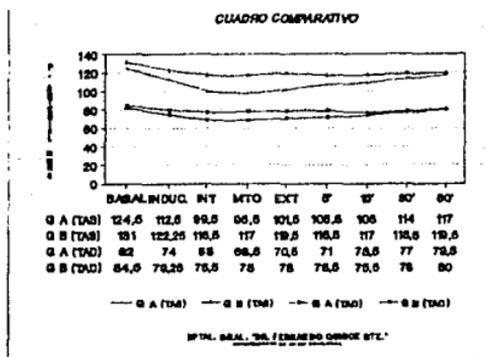
PRESION ARTERIAL MEDIA:

Los promedios aritméticos de la presión arterial media se mantuvo con una disminución del 10% desde la intubación hasta los 30' de la valoración de Aldrete para el grupo B, mientras que para el grupo A tuvo una diferencia significativa de descenso en un 20% desde la intubación hasta los 5' de la valoración de Aldrete.

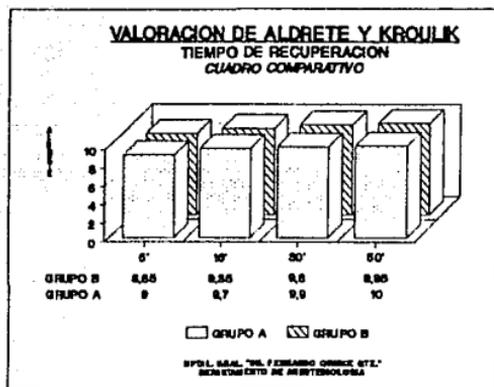
Estas modificaciones no tuvieron repercusión hemodinámica importante en otros órganos.



V.- G. VII
PRESION ARTERIAL



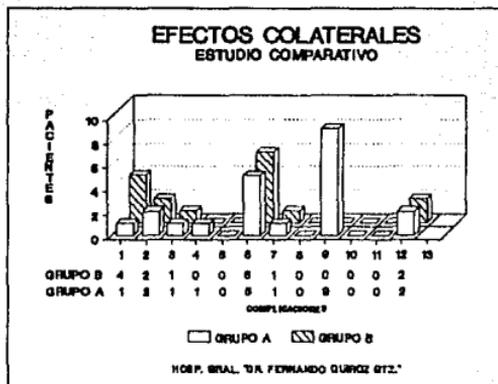
V.- G. VIII



V.- G IX

La valoración de Aldrete y Kroulik al salir de quirófano fué - con un rango de 8.85 a 9.95 para el grupo B, y de 9-10 para el grupo A. con una diferencia en el tiempo quirúrgico-anestésico promedio de 6-8min.

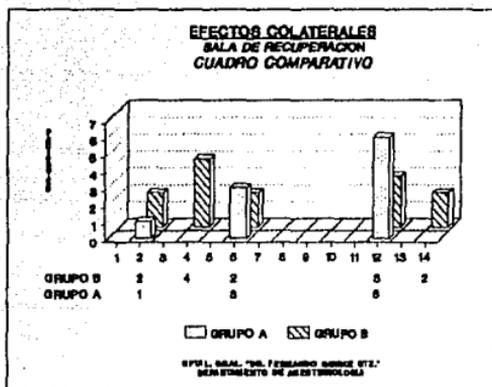
En términos comparativos, el grupo A presentó una mejor respuesta a la valoración de Aldrete.



V.- G. X

INDUCCION Y MANTENIMIENTO:

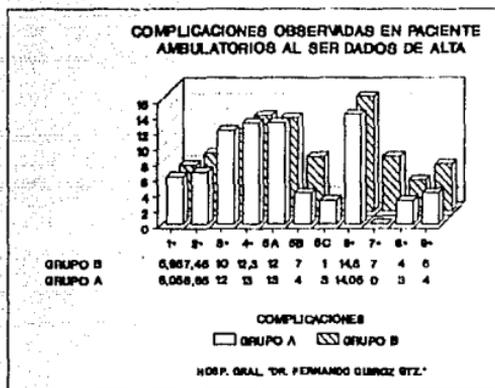
- 1.-Movimientos
 - 2.-Temblor.
 - 3.-Hipertono.
 - 4.-Espasmo maseteros.
 - 5.-Hipo.
 - 6.-Broncoespasmo.
 - 7.-Tos.
 - 8.-Laringoespasmo.
 - 9.-Rubor.
 - 10.-Otros.
 - 11.-Dolor a la inyección.
 - 12.-Erupción cutánea.
- Miclonias.



V.- G. XI

RECUPERACION:

- 1.-Alegria-euforia.
- 2.-Depresión-llanto.
- 3.-Cefaleas.
- 4.-Nauseas.
- 5.-Vómito.
- 6.-Confusión.
- 7.-Desasosiego.
- 8.-Tos.
- 9.-Broncoespasmo.
- 11.-Rubor
- 12.-Miclónias.
- 14.-Somnolencia.



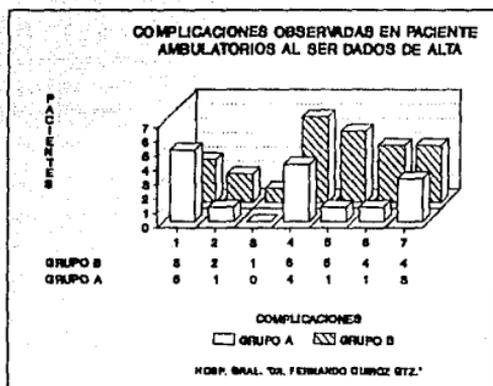
V.- G. XII

- 1.-Apertura de ojos. (min.) G.A.: 6.05; G.B.:5.95.
- 2.-Respuestas verbales. (min) G.A.:6.65; G.B.: 7.45.
- 3.-conciencia: (min) G.A.: 12; G.B.: 10.
- 4.-Completar prueba dedo-nariz (min) G.A.: 13; G.B.:12.3.
- 5.-Calidad al despertar:
 - 5a.-Excelente. (# pac) G.A.: 13; G.B.:12.
 - 5b.-Bueno. (# pac) G.A.: 4; G.B.: 7.
 - 5c.-Malo. (# pac) G.A.: 3; G.B.: 1.
- 6.-Sentarse sin ayuda. (min) G.A.: 14.05; G.B.: 14.8.
- 7.-Necesidad analgésica. (min) G.A.: 0; G.B.:7.
- 8.-Dolor muscular. (min) G.A.: 3; G.B.: 4.
- 9.-Debilidad. (# pac) G.A.: 4; G.B.: 6.

INTERVALOS:

- 1.-G.A.: (3-10); G.B.: (2.15).
- 2.-G.A.:(3-12); G.B.:(4-15)
- 3.-G.A.:(7-18); G.B.:(6-18)
- 4.-G.A.:(7-20);G.B.:(8-25)
- 6.-G.A.:(10-20); G.B.:(10-25)

COMPLICACIONES OBSERVADAS AL SER DADOS DE ALTA



V.- G. XIII

- 1.-Somnolencia.
- 2.-Mareo.
- 3.-Cefálea
- 4.-Debilidad.
- 5.-Dificultad visual
- 6.-Emesis.
- 7.-Dolor muscular.

VI. - DISCUSION

Iniciaremos con la utilidad clínica del etomidato, agente anes-tésico endovenoso de rápida y corta acción que no deja fenómenos acumulativos tan comentados en otros estudios (al menos, lo obser-vado en este trabajo). Es importante administrar correctamente los fármacos, darle su tiempo de acción y realizar una adecuada medicación preanestésica para minimizar los efectos que se mencio-nan como adversos. Lo que si es importante al emplear el etomida-to en infusión o en inducción, es tomar precaución en pacientes con insuficiencia adrenocortical o inmunodeprimidos a la respues-ta al stress, así como en pacientes con anémias hemolíticas, rena-les o hepáticos. Esta droga se coloca como ideal en el paciente ambulatorio, en el paciente con patología cardíaca o respiratoria.

Los dos grupos de narcóticos estudiados, mantuvieron adecuada-mente el plano quirúrgico. A nivel cardiovascular, el grupo A pre-sentó mejor estabilidad que el grupo B. Como se esperaba, el gru-po B, presentó una mínima pero comparativa ventaja a la valora-ción de Aldrete los primeros 15'. Se ha comentado en la literatu-ra la incidencia de remorfinización con el alfentanil a los 30' como sucedió en este trabajo, siendo necesario revertir su efecto con naloxona. Los efectos colaterales fueron mayores para el gru-po B excepto en el rubor que se presentó en el 55% del grupo A. En el grupo B, hubo necesidad de utilizar analgésico en 7 pacien-tes (35%) y ninguno para el grupo A.

En cuanto a costos, las dosis del alfentanil para compararse con las del fentanyl, es de aproximadamente 1:10, por lo tanto, los costos del agente del grupo A son 10 veces menores que los del grupo B.

Las dosis de infusión de los fármacos empleados, corresponden a las publicadas en otros trabajos. El manejo de la medicación preanestésica tiene importancia para que el resultado concuerde con otros autores. La técnica por infusión continua, disminuye ventajosamente para el paciente, la dosis total de fármacos. Sien do las del grupo A quienes mejor resultado presentaron.

V.I.I.-CONCLUSIONES

- 1.-La asociación de fármacos presentados en ambos grupos, en dosis clínicas y manteniendo niveles plasmáticos adecuados, dan lugar a una analgesia satisfactoria en el transquirúrgico.
- 2.-El fentanyl conserva sus características analgésicas en el postoperatorio.
- 3.-El fentanyl da una mejor protección hemodinámica que el alfentanil a dosis equipotenciales.
- 4.-Los dos grupos atenuaron la respuesta adrenérgica y hormonal a la intubación.
- 5.-Alfentanil causó depresión respiratoria importante por remorfinización aún a dosis menores de las ya estandarizadas por lo que, hay que individualizar a cada paciente.
- 6.-Los dos grupos presentan, una adecuada respuesta al estado de alerta y grado de conciencia en sala de recuperación lo que los hace ideales para la cirugía ambulatoria.
- 7.-El grado de aceptación por parte de los pacientes se inclina para el grupo del fentanyl por su mínima respuesta de efectos colaterales y complicaciones.
- 8.-Ninguno de los dos grupos presentó flebitis en el sitio de la venoclisis, lo que indica una adecuada combinación de fármacos.
- 9.-Definitivamente, los costos son superiores en el grupo del alfentanil pero aún no hay muchos cambios significativos para alguno de los dos narcóticos. Hacen falta más estudios.

V.I.I.I. -- BIBLIOGRAFIA

- 1.-Vandam, L.D.: A history of ambulatory in anesthesia.
Anesthesiology clinics of North America 1987 5-1: 01-13.
- 2.-Aldrete, J.A., and Krouli, K.D.: A post-anesthetic recovery score.
Anesth.-Analg. 1970; 49: 924-933.
- 3.-Brow, B.R., Gondolf, A.J.: Adverse effects of volatile anaesthetics.
Br. J. Anaesth. 1987; 59: 14-23.
- 4.-Keeling, P.A.: Folic acid protection against nitrous oxide teratogenicity in the rat.
Br. J. Anaesth. 1986; 58: 528-534.
- 5.-Parado B.S.: Alteraciones hepáticas e inmunológicas en anestesiólogos producidos por residuos de anestésicos inhalatorios.
Rev. Mex. Anest. 1985; 8: 115-120.
- 6.-Adaya-Godoy A.S.: Cuantificación de halotano y enflurano por cromatografía en fase gaseosa en los quirófanos de un hospital pediátrico.
Rev. Mex. de Anest. 1987; 10: 147-150
- 7.-Leckly J.H.: problemas que plantean los niveles residuales de anestésicos.
En Orkin F.K. *Complicaciones en anestesiología.*
México, Salvat. (1985: 717-734)
- 8.-Adaya-Godoy A.S.: Efectos aducidos de la inhalación subanestésica.
Rev. Mex. Anest. 1987; 10: 168-175
- 9.-Aldrete, J.A.: Efectos indeseables y peligrosidad de óxido nítrico.
Rev. Mex. Anest. 1984; 7: 249-252.
- 10.-Mazze, R.I., Fujinaga M.: Reproductive and teratogenic effects of nitrous oxide, benzene and their combinations in sprague dawley rats.
Br. J. Anaesth. 1987; 59: 14-23.
- 11.-Nakagawara, M., Takeshige K. et al.: Inhibition of superoxide production and Ca⁺⁺ mobilization in human neutrophils by halothane, enflurane and isoflurane.
Anesthesiology 1986; 64: 4-12.
- 12.-Aldrete, J.A.: *Texto de anestesiología teórico-práctica. Historia de la anestesia en México.*
1991; 1: 13-15.
- 13.-Miller, R.D.: *anestesia. Anestesia intravenosa.*
1988, Vol. 1: 10-12.

- 14.-Clarke,R.E.: Comparative merits of intravenous anaesthetic agents for outpatient surgery.
Int. Anaesthesiol. Clin. 1982; 20:51-69.
- 15.-Kent, E.A. et al.: comparative study of intravenous anaesthetics administered during short term gynecological operations.
Acta Med. 1985, 42-(1-2):41-49.
- 16.-Pereira E.A.: Ag. Anestésicos utilizados por vía venosa.
Rev. Bras. Anest. 1980;30:127-148.
- 17.-Rodríguez,C.R.: Vademecum académico de medicamentos Tomo I UNAM 1984 81-88
- 18.-López,A.G.:Fundamentos de Anestesiología.
3ra Ed. La Prensa Médica Mex. 1988; 38-40.
- 19.-Aldrete,J.A.:Texto de anestesiología teórico-práctica Tomo I Salvat 1991:359-61.
- 20.-Stanley, I.H.: Analgésicos narcóticos y anestesia de los noventa.
Memorias 1991 63-67.
- 21.-Gudgeon A.C., Hind March.I.:Midazolam: Effects on psychomotor performance and subjective aspects of sleep and sedation in normal volunteers.
Br.J. Clin Pharmacol 16 suppl 1, 121-126 1983.
- 22.-Theodore H. Stanley,,M.D.: Anestésicos intravenosos no narcóticos.
Memorias 1991 68-69.
- 23.-Vuyk J. et al.: comparison of midazolam and propofol in combination with alfentanil for total intravenous anesthesia.
Anesth.Analg. 1990; 71:645-650.
- 24.-Richter,J.J.et.al: Current theories about the mechanisms of benzodiazepines and neuroleptics drugs.
Anesthesiology 1981;72:54-66.
- 25.-Aguilera,C.L.: Midazolam, una benzodiazepina diferente.
Rev. Esp. Anest. y Rean. 1991; 38-41.
- 26.-Castillo,J.et.al: Dosis hipnótica de midazolam administrado en perfusión continua. Análisis de los factores predictivos.
Rev. Esp. Anest.,Reaním. 1991;38:8-11.
- 27.-Koopmans,J.R.,Danhof,D.M.: Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of midazolam effects on the clin pharmacol ther 44 (1); 14-22 1988.
- 28.-Chapple D.J.,Clark J.S.:Interactions between atracurium and drugs used in anaesthesia.
B.J. of Anaesthesia 1983, 555 upp/15
- 29.-Robertson,F.N.et.al.:Clinical comparison of atracurium besylate a new non depu-

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- and vecuronium (org NCH5) *Br.J. Anaesth.* 1983 55/2 125-129.
- 30.-Basta,S.J.,Ali,H.H.:Clinical pharmacology of atracurium besylate a new non depu
ralizing muscle reliaent.
Anesth. Analg. 1982;61:723.
- 31.-Beemer G.H. et. al.: Pharmacokinetics of atracurium during continuous infusion.
Br.J. of Anaesth. 1990;65-7: 668-673.
- 32.-Breda O'K, et.al.: dose requirements of vecuronium, pancuronium, and atracurium
during orthotopic liver transplantation.
Anesth.Analg. 1991;73:794-798.
- 33.-Goldhill D.R.et.al.: Antagonism of atracurium with neostigmine. Effect of dose
on speed of recovery.
Anaesthesia. 1991 V46-6:496-499.
- 34.-Van Hamme,M.J.et.al.:pharmacokinetics of etomidate a new intravenous anesthetic
Anesthesiology. 1978;49:271-277.
- 35.-Stanley,M.D.,Theodore M.:Anestésicos intravenosos no narcóticos.
Memorias 1991 69-70.
- 36.-Fragen,R.D.:Clinical use of etomidate for anesthesia induction. A preliminary re
port*Anesth. Analg.* 1976;55:730.
- 37.-Gancher S. et.al.:Activation of epileptogenic activity by etomidate.
Anesthesiology 1984;61:616-618.
- 38.-Criado,A.et.al.:Induction of anesthesia with etomidate-hemodinamic study.
Br.J. Anaesth. 1980;52:803-805.
- 39.-Choi S.D. et.al.:comparison of the ventilatori effects of etomidate and methoezi-
tal. *Anesthesiology.* 1985;62:442-447.
- 40.-Stermber,D., Machado,E.: Administración continua del nuevo hipnótico etomidato
para anestesia balanceada.
Rev. Esp. Anest y Reanim. 1979;27:89-98.
- 41.-Diaz,V.M.:Farmacología del Etomidato, nuevo hipnótico de acción ultracorta.
Rev. Cient.FSARM 1981;3-16.
- 43.-George,J.M.,et.al.: Anesthesia block cortisol and growth hormonal stress in hu-
mans. *J.Clin.Endocrinol.*1985
- 44.-Lee Wagner,M.D. et al.: etomidate inhibits adrenocortical function in surgical
patients. *Anesthesiology.* 1984;61:6 :647-651.
- 45.-Ellis,R.:Adrenocortical function Following multiple anesthesia inductions with
etomidate. *Anesthesiology* 1985;63:571.
- 46.-Metha,M.P.et al.:Etomidate anesthesia inhibits the cortisol response to surgical

- stress. *Acta Anaesthesiol. of Scand.* 1985;29:486-489.
- 47.-Goodman y Gilman: *Las bases farmacológicas de la terapéutica*
Ed. Panamericana 1989 7 edición.
- 48.-Nalda M.A. et al.: *De la neuroleptoanalgesia a la anestesia analgésica.*
Salvat 2d. Ed. 1980;112-118.
- 49.-Merrick I.A. et al.: Effects of fentanyl, sufentanil, and alfentanil on brain retractor pressure. *Anesth. Analg.* 1991; 72:359-363.
- 50.-Chassem, E. et al.: Clorhidrato de alfentanil. Un nuevo analgésico narcótico de corta duración de acción para procedimientos quirúrgicos.
Clinical Pharmacy 1987 6:275-282.
- 51.-Stanley I.H.: *Opiate Anaesthesia.*
Anaesth Intens care 1987;15:38-59.
- 52.-White P.F.: *Clinical uses of intravenous anesthetic and analgesic infusions.*
Anesth. Analgcs. 1989;68:161-171.
- 53.-Lemmens J.M et al.: Pharmacodinamics of alfentanil.
Anesthesiology 1992;76: 65-70.
- 54.-Van der Linden P. et al.: Comparison of halothane, isoflurane, alfentanil, and ketamine in experimental septic shock.
Anesth. Analg. 1990;70:608-617.
- 55.-Monte, M.D. et al.: Comparison of alfentanil and ketamina infusions in combination with midazolam for outpatients lithotripsy.
Anesthesiology 1991;74:1023-1028.
- 56.-Monck M.D. et al.: Treatment of stress response during balanced anesthesia.
Anesthesiology 1992,76:39-45.